

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ezetrol 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 55 mg laktoze monohidrata.

Zdravilo Ezetrol vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

bele do sivo bele tablete v obliki kapsule, debeline približno 2,60 mm, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako '414'

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Primarna hiperholesterolemija

Zdravilo Ezetrol je v kombinaciji z inhibitorjem HMG-CoA reduktaze (statinom) indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo, kadar zdravljenje s samim statinom ne zadostuje.

Samostojno zdravljenje z zdravilom Ezetrol je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo, kadar uporaba statina ni primerna ali bolnik statina ne prenaša.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

Zdravilo Ezetrol je indicirano za zmanjšanje tveganja za srčno-žilne dogodke (glejte poglavje 5.1) pri bolnikih s koronarno boleznijo srca (*Coronary Heart Disease* - CHD) in anamnezo akutnega koronarnega sindroma (*Acute Coronary Syndrome* - ACS), kadar je dodano že obstoječemu zdravljenju s statinom ali uvedeno sočasno s statinom.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Zdravilo Ezetrol je v kombinaciji s statinom indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Bolniki lahko prejemajo tudi dodatno zdravljenje (npr. LDL aferezo).

Homozigotna sitosterolemija (fitosterolemija)

Zdravilo Ezetrol je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s homozigotno družinsko sitosterolemijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolnik mora imeti predpisano ustrezno dieto za zmanjševanje vrednosti lipidov v krvi in mora s to dieto nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Ezetrol.

Zdravilo se jemlje peroralno. Priporočen odmerek je ena Ezetrol 10 mg tableta na dan. Zdravilo Ezetrol se lahko jemlje ob katerem koli času dneva, s hrano ali brez nje.

Ko dodamo zdravilo Ezetrol statinu, moramo uporabiti predpisan običajni začetni odmerek ustreznega statina ali pa nadaljevati z že določenim večjim odmerkom statina. Pri tem je potrebno upoštevati navodila za odmerjanje za ustrezní statin.

Uporaba pri bolnikih s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi

Za dodatno zmanjšanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi se lahko zdravilo Ezetrol v odmerku 10 mg uporablja s statinom z dokazano srčno-žilno koristjo.

Sočasna uporaba z izmenjevalci žolčnih kislin

Zdravilo Ezetrol je potrebno vzeti najmanj 2 uri pred ali najmanj 4 ure po aplikaciji izmenjevalcev žolčnih kislin.

Starostniki

Pri starejših bolnikih odmerkov ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravljenje je treba začeti po priporočilu specialista.

Otroci in mladostniki ≥ 6 let: Varnost in učinkovitost ezetimiba pri otrocih, starih 6 do 17 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pri uporabi zdravila Ezetrol skupaj s statinom je treba upoštevati navodila za odmerjanje statina pri otrocih.

Otroci < 6 let: Varnost in učinkovitost ezetimiba pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (lestvica po Child-Pugh-u 5 do 6) odmerkov ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (lestvica po Child-Pugh-u 7 do 9) ali hudo (lestvica po Child-Pugh-u > 9) motnjo delovanja jeter se zdravljenja z zdravilom Ezetrol ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerkov ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

V primeru sočasne uporabe zdravila Ezetrol in statina vas prosimo, da preberete Povzetek glavnih značilnosti zdravila za to določeno zdravilo.

Med nosečnostjo in v času dojenja je sočasno zdravljenje z zdravilom Ezetrol in s statinom kontraindicirano.

Sočasna uporaba zdravila Ezetrol in statina je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnjanim trajnim povečanjem serumskih transaminaz.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru sočasne uporabe zdravila Ezetrol in statina vas prosimo, da preberete Povzetek glavnih značilnosti zdravila za to določeno zdravilo.

Jetrni encimi

V preizkušanjih s kontrolno skupino pri bolnikih, ki so hkrati prejeli zdravilo Ezetrol in statin, so večkrat zapored opazili porast vrednosti transaminaz (≥ 3 -kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti [ZMN]). Pri uporabi zdravila Ezetrol skupaj s statinom je treba opraviti teste jetrne funkcije ob začetku zdravljenja in nato v skladu s priporočili za ustrezen statin (glejte poglavje 4.8).

V preskušanju IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) so 18.144 bolnikov s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi randomizirali tako, da so prejeli ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/40 mg na dan ($n = 9.067$) ali simvastatin v odmerku 40 mg na dan ($n = 9.077$). V obdobju spremljanja 6,0 let (mediana vrednost) je bila pri ezetimibu/simvastatinu pojavnost zaporednih zvišanj transaminaz ($\geq 3 \times$ ZMN) 2,5 % in pri simvastatinu 2,3 % (glejte poglavje 4.8).

V kontrolirani klinični študiji, v kateri so več kot 9.000 bolnikov s kronično ledvično boleznijo randomizirali tako, da so dnevno prejeli zdravilo Ezetrol 10 mg v kombinaciji s simvastatinom v odmerku 20 mg ($n = 4.650$) ali placebo ($n = 4.620$) (mediana čas spremljanja 4,9 let), je bila pojavnost zaporednih zvišanj transaminaz ($> 3 \times$ ZMN) pri zdravilu Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom 0,7 % in pri placebu 0,6 % (glejte poglavje 4.8).

Skeletne mišice

V obdobju trženja zdravila Ezetrol so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Večina bolnikov, pri katerih je prišlo do rabdomiolize, je jemala statin sočasno z zdravilom Ezetrol. Vendar pa so o rabdomiolizi zelo redko poročali pri zdravljenju samo z zdravilom Ezetrol in zelo redko v primerih, ko so zdravilo Ezetrol dodali drugemu zdravilu z znanim večjim tveganjem za rabdomiolizo. Če glede na mišične simptome sumimo na miopatijo ali če jo dokažemo z ravno kreatin fosfokinazo (CPK) $>10 \times$ ZMN, je treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Ezetrol, s katerim koli statinom ali s katerim koli teh drugih zdravil, ki jih je bolnik sočasno jemal. Vse bolnike, ki jim uvedemo zdravljenje z zdravilom Ezetrol, je treba seznaniti s tveganjem za miopatijo in jim dati navodilo, naj nemudoma sporočijo kakršne koli nepojasnjene bolečine v mišicah, bolečnost ali šibkost mišic (glejte poglavje 4.8).

V preskušanju IMPROVE-IT so 18.144 bolnikov s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi randomizirali tako, da so prejeli ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/40 mg na dan ($n = 9.067$) ali simvastatin v odmerku 40 mg na dan ($n = 9.077$). V obdobju spremljanja 6,0 let (mediana vrednost) je znašala pojavnost miopatije pri ezetimibu/simvastatinu 0,2 % in pri simvastatinu 0,1 %. Miopatija je bila opredeljena kot nepojasnjena mišična oslabeledost ali bolečina pri serumski vrednosti CK ≥ 10 -kratna ZMN ali dveh zaporednih vrednostih CK med ≥ 5 -kratno in < 10 -kratno ZMN. Pojavnost rabdomiolize je znašala pri ezetimibu/simvastatinu 0,1 % in pri simvastatinu 0,2 %. Rabdomioliza je bila opredeljena kot nepojasnjena mišična oslabeledost ali bolečina pri serumski vrednosti CK ≥ 10 -kratna ZMN z znaki poškodbe ledvic, dveh zaporednih vrednostih CK med ≥ 5 -kratno in < 10 -kratno ZMN z znaki poškodbe ledvic, ali vrednosti CK ≥ 10.000 i.e./l brez znakov poškodbe ledvic (glejte poglavje 4.8).

V kliničnem preskušanju, v katerem so več kot 9.000 bolnikov s kronično ledvično boleznijo randomizirali tako, da so dnevno prejeli zdravilo Ezetrol 10 mg v kombinaciji s simvastatinom v odmerku 20 mg ($n = 4.650$) ali placebo ($n = 4.620$) (mediana čas spremljanja 4,9 let), je znašala pojavnost miopatije/rabdomiolize pri zdravilu Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom 0,2 % in pri placebu 0,1 % (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Ker učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter niso znani, se uporabe zdravila Ezetrol pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost zdravila Ezetrol pri bolnikih s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo, starih 6 do 10 let, so ocenili v 12-tedenskem, s placebom nadzorovanim kliničnim preskušanjem. Učinkov ezetimiba v obdobju zdravljenja > 12 tednov pri tej starostni skupini niso preučevali (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Zdravila Ezetrol niso preučevali pri bolnikih, mlajših od 6 let (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Učinkovitost in varnost zdravila Ezetrol pri sočasni uporabi s simvastatinom pri bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih 10 do 17 let, so ocenjevali v kontroliranem kliničnem preskušanju pri odraščajočih fantih (stopnja Tanner II ali višja) in dekletih vsaj eno leto po menarhi.

V tej manjši kontrolirani študiji pri odraščajočih fantih in dekletih večinoma ni bilo nobenega določljivega učinka na rast ali spolno dozorevanje in nobenega učinka na dolžino menstrualnega ciklusa pri dekletih. Vendar pa učinkov ezetimiba na rast in spolno dozorevanje v obdobju zdravljenja > 33 tednov niso preučevali (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Varnosti in učinkovitosti zdravila Ezetrol pri uporabi skupaj s simvastatinom v odmerkih nad 40 mg na dan pri pediatričnih bolnikih, starih 10 do 17 let, niso preučevali.

Varnosti in učinkovitosti zdravila Ezetrol pri sočasni uporabi s simvastatinom pri pediatričnih bolnikih, starih < 10 let, niso preučevali (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ezetrol v starosti do 17. leta, dolgotrajne učinkovitosti za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi niso preučevali.

Fibrati

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila Ezetrol in fibratov nista bili dokazani.

Če se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ezetrol in fenofibrat, pojavi sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, zdravljenje pa je treba prekiniti (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Ciklosporin

V primeru zdravljenja s ciklosporinom je potrebna previdnost ob uvedbi zdravila Ezetrol. Pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Ezetrol in ciklosporin, je treba nadzorovati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.5).

Antikoagulanti

Če zdravilo Ezetrol dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (International Normalised Ratio – mednarodno umerjeno razmerje) (glejte poglavje 4.5).

Pomožna snov

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Ezetrol vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da ezetimib ne inducira encimov citokroma P450 za presnovo zdravil. Med ezetimibom in zdravili, ki jih presnavljajo citokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 in 3A4 ali N-acetiltransferaza, niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

V kliničnih študijah interakcij pri sočasni uporabi dapsona, dekstrometorfana, digoksina, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela), glipizida, tolbutamida ali midazolama ezetimib ni imel nobenega učinka na njihovo farmakokinetiko. Cimetidin pri sočasni uporabi z ezetimibom ni vplival na biološko uporabnost ezetimiba.

Antacidi

Sočasna uporaba z antacidi je zmanjšala hitrost absorpcije ezetimiba, vendar ni vplivala na biološko uporabnost ezetimiba. Zmanjšana hitrost absorpcije ne velja za klinično pomembno.

Holestiramin

Sočasna uporaba s holestiraminom je zmanjšala povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) celokupnega ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukoronid) za približno 55 %. Zaradi te interakcije je dodatno znižanje holesterola v lipoproteinih z nizko gostoto (LDL-holesterol), do katerega naj bi prišlo ob dodajanju zdravila Ezetrol holestiraminu, lahko manjše (glejte poglavje 4.2).

Fibrati

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo fenofibrat in zdravilo Ezetrol, se morajo zdravniki zavedati možnega tveganja za žolčne kamne in bolezni žolčnika (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ezetrol in fenofibrat, pojavi sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, zdravljenje pa je treba prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasni uporabi s fenofibratom ali gemfibrozilom so se koncentracije celokupnega ezetimiba zmerno povečale (približno 1,5-krat oz. 1,7-krat).

Uporabe zdravila Ezetrol skupaj z drugimi fibrati niso preučevali.

Fibrati lahko povečajo izločanje holesterola v žolč, kar lahko povzroči nastanek žolčnih kamnov. V študijah na živalih je ezetimib včasih povečal koncentracijo holesterola v žolču iz žolčnika, vendar ne pri vseh živalskih vrstah (glejte poglavje 5.3). Pri zdravljenju z zdravilom Ezetrol tveganja za nastanek kamnov ne moremo izključiti.

Statini

Pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ali rosuvastatina niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Ciklosporin

V študiji pri osmih bolnikih po transplantaciji ledvice, s kreatininskim očistkom > 50 ml/min, ki so ves čas prejeli enak odmerek ciklosporina, se je povprečna AUC za celokupni ezetimib po enkratnem 10 mg odmerku zdravila Ezetrol povečala za 3,4-krat (razpon od 2,3- do 7,9-krat) v primerjavi s kontrolno zdravo populacijo, ki je prejela samo ezetimib, iz druge študije (n = 17). V drugi študiji je bila pri bolniku po transplantaciji ledvice, s hudo okvaro ledvic, ki je jemal ciklosporin in številna druga zdravila, izpostavljenost celokupnemu ezetimibu 12-krat večja kot pri pripadajočih kontrolnih skupinah, v katerih so bolniki prejeli ezetimib sam. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema, v kateri je sodelovalo dvanajst zdravih oseb, je zdravljenje z ezetimibom 20 mg dnevno 8 dni in z enim odmerkom 100 mg ciklosporina 7. dan zdravljenja povzročilo povprečno 15 % povečanje AUC ciklosporina (razpon od 10 % zmanjšanja do 51 % povečanja) v primerjavi z enim samim 100 mg odmerkom ciklosporina. Kontrolirane študije o vplivu sočasno jemanega ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico niso opravili. Pri uvedbi zdravila Ezetrol k zdravljenju s ciklosporinom je potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ezetrol in ciklosporin, je treba spremljati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulanti

Sočasno jemanje ezetimiba (10 mg enkrat na dan) ni imelo pomembnega vpliva na biološko uporabnost varfarina in na protrombinski čas v študiji pri dvanajstih zdravih odraslih moških. S tržišča pa so poročali o povečanih vrednostih INR (International Normalised Ratio - mednarodno umerjeno razmerje) pri bolnikih, pri katerih so zdravilo Ezetrol dodali varfarinu ali fluindionu. Če zdravilo Ezetrol dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Sočasna uporaba zdravila Ezetrol in statina je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Prosimo, da preberete Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezní statin.

Nosečnost

Nosečnici lahko predpišemo zdravilo Ezetrol samo, če je to nedvomno potrebno. Kliničnih podatkov o uporabi zdravila Ezetrol med nosečnostjo ni na voljo. Študije na živalih, kjer so preizkušali samostojno uporabo ezetimiba, niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj ploda, porod ali razvoj po porodu (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Zdravila Ezetrol se med dojenjem ne sme uporabljati. Študije na podganah so pokazale, da se ezetimib izloča v mleko. Ni znano, ali se ezetimib izloča v materino mleko tudi pri človeku.

Plodnost

Podatkov iz kliničnih študij glede vplivov ezetimiba na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Ezetimib ni imel vpliva na plodnost pri samcih ali samicah podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju strojev treba upoštevati, da so pri jemanju zdravila Ezetrol poročali o omotici.

4.8 Neželeni učinki

Seznam neželenih učinkov v preglednici (klinične študije in izkušnje iz obdobja trženja zdravila)

V kliničnih študijah, ki so trajale do 112 tednov, je 2.396 bolnikov dnevno prejelo 10 mg zdravila Ezetrol samega, 11.308 bolnikov ga je prejelo skupaj s statinom, 185 bolnikov pa skupaj s fenofibratom. Neželeni učinki so bili običajno blagi in prehodni. Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila podobna za zdravilo Ezetrol in placebo. Podobno je bila primerljiva pogostnost prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov v skupini z zdravilom Ezetrol in v skupini s placebo.

Zdravilo Ezetrol samostojno ali v kombinaciji s statinom:

Naslednje neželene učinke so pogosteje kot pri placebo (n = 1.159) opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ezetrol (n = 2.396), ter pogosteje kot pri statinu samem (n = 9.361) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ezetrol in statin (n = 11.308). Neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila so bili pridobljeni iz poročil za zdravilo Ezetrol samo ali v kombinaciji s statinom. Neželeni učinki, ki so jih za zdravilo Ezetrol v obliki samostojnega zdravljenja ali v kombinaciji s statinom opazili v kliničnih študijah ali poročali v obdobju trženja zdravila, so predstavljeni v Preglednici 1. Navedeni so po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1
Neželeni učinki

Organski sistem Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana	preobčutljivost, vključno z izpuščajem, urtikarijo, anafilaksijo in angioedemom
Presnovne in prehranske motnje	
občasni	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	
neznana	depresija
Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol
občasni	parestezija
neznana	omotica
Žilne bolezni	
občasni	vročinski oblivi, hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
neznana	dispneja
Bolezni prebavil	
pogosti	bolečine v trebuhu, diareja, flatulenca
občasni	dispepsija, gastroezofagalna refluksna bolezen, navzea, suha usta, gastritis
neznana	pankreatitis, zaprtje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana	hepatitis, holelitiaza, holecistitis
Bolezni kože in podkožja	
občasni	pruritus, izpuščaj, urtikarija
neznana	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	mialgija
občasni	artralgija, mišični krči, bolečina v vratu, bolečine v hrbtu, šibkost mišic, bolečine v udih
neznana	miopatija/rabdomioliza (glejte poglavje 4.4)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost
občasni	bolečina v prsnem košu, bolečine, astenija, periferni edemi
Preiskave	
pogosti	zvišane vrednosti ALT in/ali AST
občasni	zvišana vrednost CPK v krvi, zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze, nenormalne vrednosti jetrnih testov

Zdravilo Ezetrol v kombinaciji s fenofibratom
Bolezni prebavil: bolečine v trebuhu (pogosti)

V multicentrični, dvojno slepi, s placebom primerjani klinični študiji pri bolnikih z mešano hiperlipidemijo se je 625 bolnikov zdravilo v obdobju do 12 tednov ter 576 bolnikov v obdobju do 1 leta. V tej študiji se je 172 bolnikov z zdravilom Ezetrol in fenofibratom zdravilo 12 tednov, 230 bolnikov pa se je z zdravilom Ezetrol in fenofibratom zdravilo 1 leto (vključno s 109 bolniki, ki so prvih 12 tednov prejeli samo zdravilo Ezetrol). Ta študija ni bila zasnovana za primerjavo skupin bolnikov glede nepogostih neželenih učinkov. Odstotka pojavnosti (95-odstotni interval zaupanja) za klinično pomembna povišanja ($> 3 \times$ ZMN, zaporedoma) serumskih transaminaz sta bila 4,5 % (1,9, 8,8) za zdravljenje samo s fenofibratom in 2,7 % (1,2, 5,4) za zdravilo Ezetrol v kombinaciji s fenofibratom, prilagojena glede na izpostavljenost zdravilu. Odgovarjajoča odstotka pojavnosti za holecistektomijo sta bila 0,6 % (0,0, 3,1) za zdravljenje samo s fenofibratom in 1,7 % (0,6, 4,0) za zdravilo Ezetrol v kombinaciji s fenofibratom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pediatrični bolniki (stari 6 do 17 let)

V študiji, ki je vključevala pediatrične bolnike (stare 6 do 10 let) s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo ($n = 138$), so zvišanja vrednosti ALT in/ali AST ($\geq 3 \times$ ZMN, zaporedoma) opazili pri 1,1 % bolnikov (1 bolniku), ki so prejeli ezetimib, v primerjavi z 0 % iz skupine, ki je prejela placebo. Zvišanih vrednosti CPK ($\geq 10 \times$ ZMN) ni bilo. Poročali niso o nobenem primeru miopatije.

V ločeni študiji, ki je vključevala mladostnike (stare 10 do 17 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo ($n = 248$) so zvišanja vrednosti ALT in/ali AST ($\geq 3 \times$ ZMN, zaporedoma) opazili pri 3 % bolnikov (4 bolnikih), ki so prejeli ezetimib/simvastatin, in 2 % bolnikov (2 bolnikih), ki so se zdravili samo s simvastatinom; zvišane vrednosti CPK ($\geq 10 \times$ ZMN) so bile pri 2 % (2 bolnikih) oz. 0 %. Poročali niso o nobenem primeru miopatije.

Preskušanci nista bili primerni za primerjavo redkih neželenih učinkov.

Bolniki s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi

V študiji IMPROVE-IT (glejte poglavje 5.1), v katero je bilo vključenih 18.144 bolnikov, ki so prejeli bodisi ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/40 mg ($n = 9.067$, pri 6 % od teh so odmerki ezetimiba/simvastatina povečali na 10 mg/80 mg) bodisi simvastatin v odmerku 40 mg ($n = 9.077$; pri 27 % od teh so odmerki simvastatina povečali na 80 mg), sta bila varnostna profila v obdobju spremljanja 6,0 let (mediana vrednost) podobna. Odstotek prekinitiv zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil 10,6 % pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib/simvastatin, in 10,1 % pri bolnikih, ki so prejeli simvastatin. Pojavnost miopatije je bila pri ezetimibu/simvastatinu 0,2 % in pri simvastatinu 0,1 %. Miopatija je bila opredeljena kot nepojasnjena mišična oslabeledost ali bolečina pri serumski vrednosti CK ≥ 10 -kratna ZMN ali dveh zaporednih vrednostih CK med ≥ 5 -kratno in < 10 -kratno ZMN. Pojavnost rhabdmiolize je bila pri ezetimibu/simvastatinu 0,1 % in pri simvastatinu 0,2 %. Rhabdmioliza je bila opredeljena kot nepojasnjena mišična oslabeledost ali bolečina pri serumski vrednosti CK ≥ 10 -kratna ZMN z znaki poškodbe ledvic, dveh zaporednih vrednostih CK med ≥ 5 -kratno in < 10 -kratno ZMN z znaki poškodbe ledvic, ali vrednosti CK ≥ 10.000 i.e./l brez znakov poškodbe ledvic. Pojavnost zaporednih zvišanj transaminaz ($\geq 3 \times$ ZMN) je bila pri ezetimibu/simvastatinu 2,5 % in pri simvastatinu 2,3 % (glejte poglavje 4.4). O neželenih učinkih, povezanih z žolčnikom, so poročali pri 3,1 % bolnikov, ki so prejeli ezetimib/simvastatin in pri 3,5 % bolnikov, ki so prejeli simvastatin. Pojavnost hospitalizacij zaradi holecistektomije je bila v obeh zdravljenih skupinah 1,5 %. Rak (opredeljen kot kakršna koli nova malignost) je bil med preskušanjem diagnosticiran pri 9,4 % bolnikov, zdravljenih z ezetimibom/simvastatinom, in 9,5 % bolnikov, zdravljenih s simvastatinom.

Bolniki s kronično boleznijo ledvic

V študiji SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) (glejte poglavje 5.1), v katero je bilo vključenih več kot 9.000 bolnikov, ki so dnevno prejeli fiksno kombinacijo zdravila Ezetrol 10 mg z 20 mg simvastatina ($n = 4.650$) ali placebo ($n = 4.620$), sta bila varnostna profila v obdobju spremljanja 4,9 let (mediana vrednost) primerljiva. V tem preskušanju so beležili samo resne neželene učinke ter prekinitve zdravljenja zaradi katerih koli neželenih učinkov. Odstotka prekinitiv zdravljenja zaradi neželenih učinkov sta bila primerljiva (10,4 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom; in 9,8 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo). Pojavnost

miopatije/rabdomiolize je bila 0,2 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom, in 0,1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Zaporedna zvišanja transaminaz (> 3 x ZMN) so se pojavila pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom, v primerjavi z 0,6 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4). V tem preskušanju ni bilo statistično pomembnih zvišanj pojavnosti vnaprej določenih neželenih učinkov, ki so zajemali raka (9,4 % za zdravilo Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom, 9,5 % za placebo), hepatitis, holecistektomijo ali zaplete v povezavi z žolčnimi kamni ali pankreatitisom.

Laboratorijske vrednosti:

V študijah s kontrolno skupino, v katerih so preiskovanci prejeli samo eno zdravilo, je bila pojavnost klinično pomembnih povišanj vrednosti serumskih transaminaz (ALT in/ali AST $\geq 3 \times$ ZMN, zaporedoma) podobna pri zdravilu Ezetrol (0,5 %) in placebo (0,3 %). V preizkušanjih sočasne uporabe zdravil je pojavnost znašala 1,3 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ezetrol v kombinaciji s statinom, in 0,4 % pri bolnikih, ki so prejeli samo statin. Tvrstna povišanja so bila v splošnem asimptomatska, niso bila povezana s holestazo, vrednosti pa so se po prenehanju zdravljenja ali ob trajnem zdravljenju vrnila na izhodiščno raven (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preizkušanjih so o vrednosti CPK >10 x ZMN poročali pri 4 od 1.674 (0,2 %) bolnikov, ki so prejeli samo zdravilo Ezetrol, v primerjavi z 1 od 786 (0,1 %) bolnikov, ki so prejeli placebo, ter pri 1 od 917 (0,1 %) bolnikov, ki so sočasno prejeli zdravilo Ezetrol in statin, v primerjavi s 4 od 929 (0,4 %) bolnikov, ki so prejeli samo statin. Z zdravilom Ezetrol ni bilo povezanih več primerov miopatije ali rabdomiolize kot v ustreznih kontrolnih krakih (placebo ali samo statin) (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah je 15 zdravih oseb, ki so do 14 dni zapored prejeli 50 mg ezetimiba na dan, in 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, ki so do 56 dni zapored prejeli 40 mg ezetimiba na dan, zdravljenje na splošno dobro prenašalo. Pri živalih po enkratnih peroralnih odmerkih 5.000 mg/kg ezetimiba pri podganah in miših ter 3.000 mg/kg ezetimiba pri psih niso opazili nobenih toksičnih učinkov.

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja z zdravilom Ezetrol. Večina jih ni bila povezana z neželenimi učinki. Neželeni učinki, o katerih so poročali, niso bili resni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba začeti s simptomatskim in podpornim zdravljenjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zmanjšanje ravni holesterola in serumskih lipidov, ATC oznaka: C10A X09

Mehanizem delovanja

Zdravilo Ezetrol sodi v novi razred zdravil za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, ki selektivno zavirajo absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju. Zdravilo Ezetrol je za peroralno uporabo in ima mehanizem delovanja, ki se razlikuje od drugih razredov zdravil za zmanjšanje ravni holesterola (npr. statini, izmenjevalci žolčnih kislin [smole], derivati fibrične kisline

in rastlinski stanoli). Ciljna molekula ezetimiba je sterolni prenašalec Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ki je odgovoren za privzem holesterola in fitosterolov v črevesju.

Ezetimib se razporedi v epitelnih celicah resic tankega črevesa in zavira absorpcijo holesterola, kar prispeva k zmanjšanju prenosa črevesnega holesterola v jetra; statini zmanjšajo sintezo holesterola v jetrih in ta dva različna mehanizma skupaj prispevata h komplementarnemu zmanjšanju holesterola. V 2-tedenski klinični študiji pri 18 bolnikih s hiperholesterolemijo so ugotovili, da je zdravilo Ezetrol v primerjavi s placebom zmanjšalo absorpcijo holesterola v črevesju za 54 %.

Farmakodinamični učinki

Opravili so vrsto predkliničnih študij, s katerimi so želeli določiti selektivnost ezetimiba pri zaviranju absorpcije holesterola. Ezetimib je zaviral absorpcijo [¹⁴C]-holesterola, ne da bi pri tem vplival na absorpcijo trigliceridov, maščobnih kislin, žolčnih kislin, progesterona, etinilestradiola ali v maščobi topnih vitaminov A in D.

Epidemiološke študije so dokazale, da sta obolevnost in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni premo sorazmerni z vrednostmi celokupnega holesterola in LDL-holesterola ter obratno sorazmerni z vrednostmi HDL-holesterola.

Uporaba zdravila Ezetrol s statinom je učinkovita pri zmanjševanju tveganja za srčno-žilne dogodke pri bolnikih s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi.

Klinična učinkovitost in varnost

V nadzorovanih kliničnih študijah je zdravilo Ezetrol samostojno ali sočasno s statinom pomembno znižal vrednost celokupnega holesterola, holesterola v lipoproteinih z nizko gostoto (LDL-holesterol), apolipoproteina B (Apo B) in trigliceridov (TG) ter zvišal vrednost holesterola v lipoproteinih z visoko gostoto (HDL-holesterol) pri bolnikih s hiperholesterolemijo.

Primarna hiperholesterolemija

V 8-tedenski dvojno-slepi s placebom primerjani študiji, v kateri je sodelovalo 769 bolnikov s hiperholesterolemijo, ki so se že zdravili s statinom samim in pri katerih niso bile dosežene ciljne vrednosti LDL-holesterola po Državnem programu za izobraževanje o holesterolu (National Cholesterol Education Program – NCEP) (2,6 do 4,1 mmol/l (100 do 160 mg/dl) glede na izhodiščne lastnosti), so preiskovance randomizirali v dve skupini, ki sta poleg že potekajočega zdravljenja s statinom prejemale bodisi zdravilo Ezetrol 10 mg ali placebo.

Izmed bolnikov, ki so prejeli statine in pri katerih ob začetku študije niso bile dosežene ciljne vrednosti LDL-holesterola (~ 82 %), so bile ob zaključku študije te vrednosti dosežene pri statistično pomembno večih bolnikih iz skupine z zdravilom Ezetrol (72 %) v primerjavi z bolniki iz skupine s placebom (19 %). Ustrezni znižanji vrednosti LDL-holesterola sta se pomembno razlikovali (zdravilo Ezetrol 25 % in placebo 4 %). Poleg tega je zdravilo Ezetrol kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statini pomembno znižalo vrednosti celokupnega holesterola, Apo B in TG ter povečal HDL-holesterol v primerjavi s placebom. Zdravilo Ezetrol kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statinom je mediano vrednost C-reaktivnega proteina zmanjšalo za 10 %, placebo pa za 0 % glede na izhodiščno vrednost.

V dveh dvojno-slepih randomiziranih, s placebom primerjanih 12-tedenskih študijah, v katerih je sodelovalo 1.719 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, je zdravilo Ezetrol v odmerku 10 mg v primerjavi s placebom pomembno znižalo celokupni holesterol (13 %), LDL-holesterol (19 %), Apo B (14 %) in trigliceride (8 %) ter zvišalo HDL-holesterol (3 %). Poleg tega zdravilo Ezetrol ni vplivalo na plazemske koncentracije v maščobi topnih vitaminov A, D in E, ni imel vpliva na protrombinski čas in kot drugi pripravki za zniževanje lipidov ni zaviralo tvorbe steroidnih hormonov v skorji nadledvične žleze.

V multicentrični, dvojno-slepi, kontrolirani klinični študiji (ENHANCE) so 720 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo randomizirali tako, da so 2 leti prejeli 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina (n = 357) ali 80 mg simvastatina (n = 363). Primarni cilj študije je bil ugotoviti učinek kombinacije ezetimib/simvastatin na debelino intime-medije (DIM)

karotidne arterije v primerjavi s samim simvastatinom. Vpliv tega surogatnega markerja na obolevnost in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni še vedno ni dokazan.

Primarni končni opazovani dogodek, sprememba povprečne DIM vseh šestih segmentov karotide (merjeno z uporabo B-mode ultrazvoka), se ni pomembno razlikovala ($p = 0,29$) med obema zdravljenima skupinama. V obdobju 2 let, kolikor je študija trajala, se je pri uporabi 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina debelina intime-medije povečala za 0,0111 mm, pri uporabi 80 mg simvastatina samega pa za 0,0058 (izhodiščna DIM karotide 0,68 mm oz. 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg je v kombinaciji s simvastatinom 80 mg pomembno bolj zmanjšal LDL-holesterol, celokupni holesterol, Apo B in TG kot simvastatin 80 mg. Povišanje HDL-holesterola v odstotkih je bilo v obeh zdravljenih skupinah podobno. Neželeni učinki, o katerih so poročali za ezetimib 10 mg v kombinaciji z 80 mg simvastatina, so se ujemali z njegovim varnostnim profilom.

Pediatrična populacija

V multicentrični, dvojno slepi, kontrolirani študiji, so 138 bolnikov (59 dečkov in 79 deklet), starih 6 do 10 let (v povprečju 8,3 leta), s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo z začetnimi vrednostmi LDL-holesterola med 3,74 in 9,92 mmol/l randomizirali tako, da so 12 tednov prejeli zdravilo Ezetrol 10 mg ali placebo.

V 12. tednu je zdravilo Ezetrol v primerjavi s placebo pomembno znižal vrednosti celokupnega holesterola (-21 % proti 0 %), LDL-holesterola (-28 % proti -1 %), Apo B (-22 % proti -1 %) in ne-HDL-holesterola (-26 % proti 0 %). Za TG in HDL-holesterol so bili rezultati v obeh zdravljenih skupinah podobni (-6 % proti +8 % in +2 % proti +1 %).

V multicentrični, dvojno slepi, kontrolirani študiji so 142 fantov (stopnja Tanner II ali višja) in 106 deklet po menarhi, starih 10 do 17 let (v povprečju 14,2 let), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo z začetnimi vrednostmi LDL-holesterola med 4,1 in 10,4 mmol/l randomizirali tako, da so najprej 6 tednov prejeli zdravilo Ezetrol 10 mg skupaj s simvastatinom (10, 20 ali 40 mg) ali samo simvastatin (10, 20 ali 40 mg), naslednjih 27 tednov zdravilo Ezetrol in 40 mg simvastatina ali samo 40 mg simvastatina, potem pa so 20 tednov v odprtem delu študije prejeli sočasno zdravilo Ezetrol in simvastatin (10 mg, 20 mg ali 40 mg).

Po 6 tednih so se pri sočasni uporabi zdravila Ezetrol in simvastatina (v vseh odmerkih) v primerjavi z uporabo simvastatina samega (v vseh odmerkih) pomembno znižale vrednosti celokupnega holesterola (38 % proti 26 %), LDL-holesterola (49 % proti 34 %), Apo B (39 % proti 27 %) in ne-HDL-holesterola (47 % proti 33 %). Za TG in HDL-holesterol so bili rezultati v obeh zdravljenih skupinah podobni (-17 % proti -12 % oz. +7 % proti +6 %). Po 33 tednih so bili rezultati skladni s tistimi po 6 tednih. Idealne ciljne vrednosti po NCEP-u ($< 2,8$ mmol/L [110 mg/dL]) za LDL-holesterol je doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ezetrol in 40 mg simvastatina (62 %), kot bolnikov, ki so prejeli samo 40 mg simvastatina (25 %). Po 53 tednih na koncu odprtega podaljška študije so se učinki na lipidne parametre ohranili.

Varnosti in učinkovitosti zdravila Ezetrol skupaj s simvastatinom v odmerkih nad 40 mg na dan pri pediatričnih bolnikih, starih 10 do 17 let, niso preučevali. Varnosti in učinkovitosti zdravila Ezetrol skupaj s simvastatinom pri pediatričnih bolnikih, starih < 10 let niso preučevali. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ezetrol v starosti do 17. leta, dolgotrajne učinkovitosti za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi niso preučevali.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

Preskušanje IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) je bilo multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, z učinkovino nadzorovana študija pri 18.144 bolnikih, ki so jih vključili v obdobju 10 dni po sprejemu v bolnišnico zaradi akutnega koronarnega sindroma (ACS; bodisi akutni miokardni infarkt [MI] ali nestabilna angina pectoris). Bolniki z ACS so imeli vrednost LDL-holesterola ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), če niso jemali hipolipemičnih zdravil, ali ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) v primeru jemanja hipolipemičnih zdravil. Vse bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali tako, da so prejeli ezetimib/simvastatin v odmerku

10 mg/40 mg (n = 9.067) ali simvastatin v odmerku 40 mg (n = 9.077) in so jih spremljali 6,0 let (mediana vrednost).

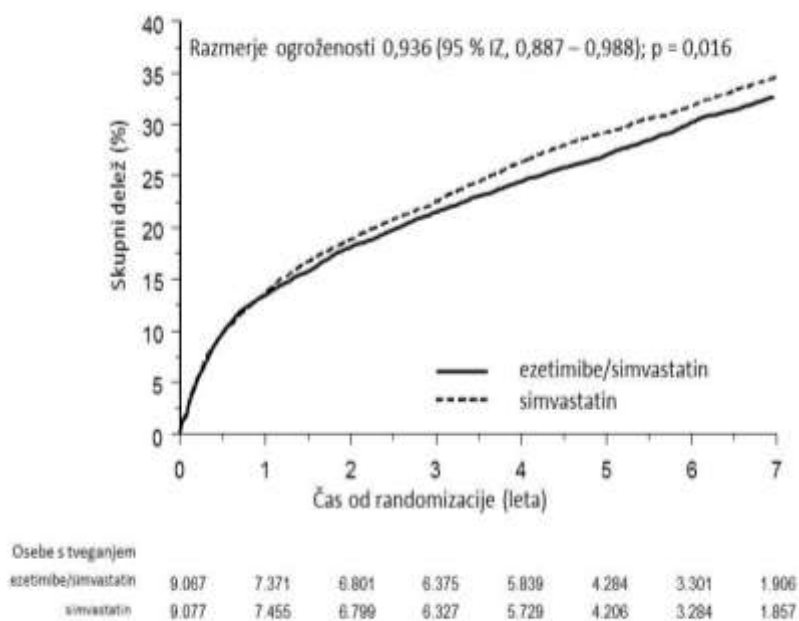
Povprečna starost bolnikov je bila 63,6 let, 76 % je bilo moških, 84 % je bilo belcev in 27 % je imelo sladkorno bolezen. Povprečna vrednost LDL-holesterola ob vključitvi v študijo je bila za tiste, ki so jemali hipolipemična zdravila, 80 mg/dl (2,1 mmol/l) (n = 6.390), in 101 mg/dl (2,6 mmol/l) za tiste, ki predhodno niso jemali hipolipemičnih zdravil (n = 11.594). Pred hospitalizacijo zaradi dogodka ACS je statine jemalo 34 % bolnikov. Po enem letu je bila pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje, povprečna vrednost LDL-holesterola v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l), in v skupini, ki je prejela simvastatin kot samostojno zdravljenje, 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l). Vrednosti lipidov so bile izmerjene pri bolnikih, ki so bili še vedno vključeni v študijo.

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen dogodek, ki je obsegal srčno-žilno smrt, večje koronarne dogodke (MCE - *Major Coronary Events*; opredeljeni kot miokardni infarkt brez smrtnega izida, dokumentirana nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala hospitalizacijo, ali kateri koli koronarni revaskularizacijski poseg, opravljen vsaj 30 dni po randomizirani dodelitvi zdravila) in možgansko kap brez smrtnega izida. Študija je pokazala, da je zdravljenje z ezetimibom, dodanim simvastatinu, v primerjavi s simvastatinom samim prineslo dodatno korist glede zmanjšanja primarnega sestavljenega opazovanega dogodka, in sicer srčno-žilne smrti, MCE in možganske kapi brez smrtnega izida (relativno zmanjšanje tveganja 6,4 %, p = 0,016). Primarni opazovani dogodek se je pojavil pri 2.572 od 9.067 bolnikov (7-letni Kaplan-Meierjev [KM] delež 32,72 %) v skupini z ezetimibom/simvastatinom in pri 2.742 od 9.077 bolnikov (7-letni KM delež 34,67 %) v skupini s simvastatinom samim (glejte sliko 1 in preglednico 2). Pričakovati je, da je dodatna korist podobna tudi pri sočasni uporabi drugih statinov z dokazano učinkovitostjo pri zmanjšanju tveganja za srčno-žilne dogodke. Skupna umrljivost je ostala nespremenjena v tej skupini z visokim tveganjem (glejte preglednico 2).

Celokupna korist se je pokazala za vse vrste možganske kapi; pri skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin pa se je v primerjavi s skupino, ki je prejela simvastatin sam, pokazalo majhno neznatno povečanje hemoragične možganske kapi (glejte preglednico 2). Tveganja za hemoragično možgansko kap pri uporabi ezetimiba z večjimi odmerki statinov v dolgotrajnih študijah končnega izida zdravljenja niso ocenili.

Učinek zdravljenja z ezetimibom/simvastatinom je bil na splošno skladen s celokupnimi rezultati v številnih podskupinah, vključno po spolu, starosti, rasi, anamnezi sladkorne bolezni, izhodiščni vrednosti lipidov, predhodnem zdravljenju s statini, predhodni možganski kapi in hipertenziji.

Slika 1: Vpliv ezetimiba/simvastatina na primarni sestavljeni opazovani dogodek srčno-žilne smrti, večjega koronarnega dogodka ali možganske kapi brez smrtnega izida



Preglednica 2

Večji srčno-žilni dogodki glede na terapevtsko skupino pri vseh randomiziranih bolnikih v študiji IMPROVE-IT

<u>Končni izid</u>	Ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg ^a (n = 9.067)		Simvastatin 40 mg ^b (n = 9.077)		Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	Vrednost p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primarni sestavljeni opazovani dogodek učinkovitosti						
(Srčno-žilna smrt, večji koronarni dogodki in možganska kap brez smrtnega izida)	2.572	32,72 %	2.742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Sekundarni sestavljeni opazovani dogodki učinkovitosti						
Smrt zaradi CHD, MI brez smrtnega izida, nujna koronarna revaskularizacija po 30 dneh	1.322	17,52 %	1.448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MCE, možganska kap brez smrtnega izida, smrt (zaradi vseh vzrokov)	3.089	38,65 %	3.246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Srčno-žilna smrt, MI brez smrtnega izida, nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala hospitalizacijo, kakršna koli revaskularizacija, možganska kap brez smrtnega izida	2.716	34,49 %	2.869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Elementi primarnega sestavljenega opazovanega dogodka in izbrani opazovani dogodki učinkovitosti (prvi pojavi opredeljenega dogodka kadar koli)						
Srčno-žilna smrt	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Večji koronarni dogodek						
MI brez smrtnega izida	945	12,77 %	1.083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala hospitalizacijo	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Koronarna revaskularizacija po 30 dneh	1.690	21,84 %	1.793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Možganska kap brez smrtnega izida	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Vsi MI (s smrtnim izidom in brez njega)	977	13,13 %	1.118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002

Končni izid	Ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg^a (n = 9.067)		Simvastatin 40 mg^b (n = 9.077)		Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	Vrednost p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
	Vse možganske kapi (s smrtnim izidom in brez njega)	296	4,16 %	345		
Nehemoragična možganska kap ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemoragična možganska kap	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Smrt zaradi katerega koli vzroka	1.215	15,36 %	1.231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a Pri 6 % so odmerke povečali na 10 mg/80 mg ezetimiba/simvastatina.

^b Pri 27 % so odmerke povečali na 80 mg simvastatina.

^c Kaplan-Meierjeva ocena po 7 letih.

^d Vključuje ishemično možgansko kap ali možgansko kap neugotovljene vrste.

Preprečevanje večjih žilnih dogodkov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo

Študija SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) je bila multinacionalna, randomizirana, s placebom nadzorovana dvojno-slepa študija, v katero je bilo vključenih 9.438 bolnikov s kronično ledvično boleznijo. V izhodišču je bila tretjina teh bolnikov na dializi. Skupno je 4.650 bolnikov prejelo fiksno kombinacijo zdravila Ezetrol 10 mg z 20 mg simvastatina, 4.620 jih je prejelo placebo, mediana čas spremljanja pa je bil 4,9 let. Povprečna starost bolnikov je bila 62 let, 63 % je bilo moških, 72 % belcev, 23 % sladkornih bolnikov. Za bolnike, ki niso bili na dializi, je bila povprečna ocenjena hitrost glomerulne filtracije (*eGFR-estimated glomerular filtration rate*) 26,5 ml/min/1,73 m². Raven lipidov ni bila določena kot vključitveni kriterij v študijo. Povprečna vrednost LDL-holesterola v izhodišču je znašala 108 mg/dl. Po enem letu se je vrednost LDL-holesterola pri bolnikih, vključno s tistimi, ki niso več jemali študijskega zdravila, v primerjavi s placebom znižala za 26 % pri tistih, ki so prejeli samo simvastatin v odmerku 20 mg, ter za 38 % pri tistih, ki so prejeli zdravilo Ezetrol 10 mg v kombinaciji s simvastatinom v odmerku 20 mg.

Primarna primerjava, opredeljena v protokolu SHARP, je vključevala analizo z namenom zdravljenja (ITT - *intention-to-treat*) "večjih žilnih dogodkov" (opredeljenih kot miokardni infarkt brez smrtnega izida ali kardiogena smrt, kap ali kateri koli postopek revaskularizacije) le pri tistih bolnikih, ki so bili prvotno randomizirani v skupino, ki je prejela zdravilo Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom (n = 4.193) ali placebo (n = 4.191). Sekundarne analize so vključevale enako sestavo dogodkov, kot je bila za celotno kohorto, randomizirano (v izhodišču študije ali ob 1. letu) tako, da so bolniki prejeli zdravilo Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom (n = 4.650) ali placebo (n = 4.620), ter tudi komponente te sestave.

Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala, da je zdravilo Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom pomembno zmanjšalo tveganje za pojav večjih žilnih dogodkov (749 bolnikov z dogodki v skupini, ki je prejela placebo, v primerjavi s 639 bolniki v skupini, ki je prejela zdravilo Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom) z relativnim zmanjšanjem tveganja za 16 % (p = 0,001).

Vseeno pa zasnova te študije ne more pokazati prispevka ezetimiba samega k učinkovitosti pri pomembnem zmanjšanju tveganja za pojav večjih žilnih dogodkov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo.

Posamezne komponente večjih žilnih dogodkov pri vseh randomiziranih bolnikih so predstavljene v Preglednici 3. Zdravilo Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom je pomembno zmanjšalo tveganje za pojav kapi in katere koli revaskularizacije, s statistično nepomembnimi številčnimi razlikami v korist zdravila Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom pri pojavu miokardnega infarkta brez smrtnega izida in kardiogene smrti.

Preglednica 3

Večji žilni dogodki glede na zdravljenje pri vseh randomiziranih bolnikih v študiji SHARP^a

<u>Izid</u>	<u>Ezetrol</u> <u>10 mg +</u> <u>simvastatin</u> <u>20 mg</u> (n = 4.650)	<u>Placebo</u> (n = 4.620)	<u>Stopnja tveganja</u> (95 % IZ)	<u>P-</u> <u>vrednost</u>
Večji žilni dogodki	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Miokardni infarkt brez smrtnega izida	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Kardiogena smrt	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Kap	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Ne-hemoragična kap	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemoragična kap	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Kakršna koli revaskularizacija	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Večji aterosklerotični dogodki (MAE – Major Atherosclerotic Events) ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^aIntention-to-treat analiza vseh bolnikov v študiji SHARP, v izhodišču ali ob 1. letu randomiziranih v skupino, ki je prejela zdravilo Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom, ali skupino, ki je prejela placebo

^bMAE; sestavljeni iz miokardnega infarkta brez smrtnega izida, koronarne smrti, ne-hemoragične kapi ali kakršne koli revaskularizacije

Absolutno znižanje LDL-holesterola, doseženo z zdravilom Ezetrol v kombinaciji s simvastatinom, je bilo nižje pri bolnikih z nižjo vrednostjo LDL-holesterola v izhodišču (< 2,5 mmol/l) in pri bolnikih na dializi v izhodišču kot pri ostalih bolnikih; ustrezno zmanjšanje tveganja v teh dveh skupinah je manj izrazito.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

V 12-tedensko dvojno-slepo randomizirano študijo so vključili 50 bolnikov s klinično in/ali genotipsko diagnozo homozigotne družinske hiperholesterolemije, ki so prejeli atorvastatin ali simvastatin (40 mg), s sočasno aferezo LDL ali brez afereze. Zdravilo Ezetrol je pri sočasni uporabi s atorvastatinom (40 ali 80 mg) ali simvastatinom (40 ali 80 mg) pomembno znižalo LDL-holesterol za 15 % v primerjavi s povečanim samostojnim odmerkom simvastatina ali atorvastatina s 40 na 80 mg.

Homozigotna sitosterolemija (fitosterolemija)

V 8-tedenskem dvojno-slepem, s placebom primerjanim preizkušanju je sodelovalo 37 bolnikov s homozigotno sitosterolemijo, ki so jih randomizirali tako, da so prejeli bodisi zdravilo Ezetrol 10 mg (n = 30) ali placebo (n = 7). Nekateri bolniki so prejeli tudi druga zdravila (npr. statine, smole). Zdravilo Ezetrol je pomembno znižalo vrednosti dveh glavnih rastlinskih sterolov, sitosterola in kampesterola, za 21 % oz. 24 % glede na izhodiščno vrednost. Vplivi znižanja sitosterola na obolevnost in umrljivost v tej populaciji niso znani.

Aortna stenoza

Študija SEAS (The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis – Simvastatin in ezetimibe za zdravljenje aortne stenoze) je bila multi-centrična, dvojno-slepa, s placebom primerjana študija, ki je trajala (mediana vrednost) 4,4 leta, in je vključevala 1.873 bolnikov z asimptomatsko aortno stenozo (AS), ugotovljeno z dopplerskim merjenjem največje hitrosti pretoka skozi aorto v območju 2,5 do 4,0 m/s. V študijo so vključili samo bolnike, za katere so ocenili, da pri njih zdravljenje s statini za zmanjšanje tveganja za aterosklerozne srčnožilne bolezni ni potrebno. Bolnike

so randomizirali v razmerju 1:1 tako, da so prejeli placebo ali sočasno ezetimib 10 mg in simvastatin 40 mg dnevno.

Primarni končni opazovani dogodek je bil sestavljen iz večjih srčnožilnih dogodkov: smrti zaradi srčnožilnih bolezni, kirurške zamenjave aortne zaklopke, kongestivnega srčnega popuščanja kot posledice napredovanja aortne stenoze, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, kirurške premostitve koronarne arterije, perkutane koronarne intervencije, hospitalizacije zaradi nestabilne angine pectoris in nehemoragične kapi. Ključne sekundarne končne opazovane dogodke so sestavljale različne skupine komponent primarnega končnega opazovanega dogodka.

V primerjavi s placebom kombinacija ezetimib 10 mg / simvastatin 40 mg ni pomembno zmanjšala tveganja za večje srčnožilne dogodke. Primarni izid se je pojavil pri 333 bolnikih (35,3 %) v skupini ki je prejela ezetimib/simvastatin, in pri 355 bolnikih (38,2 %), ki so prejeli placebo (razmerje ogroženosti v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, 0,96; 95-odstotni IZ 0,83 do 1,12; $p = 0,59$). Zamenjavo aortne zaklopke so izvedli pri 267 bolnikih (28,3 %) iz skupine, ki je prejela ezetimib/simvastatin, in pri 278 bolnikih (29,9 %), ki so prejeli placebo (razmerje ogroženosti 1,00; 95-odstotni IZ 0,84 do 1,18; $p = 0,97$). V skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin je imelo ishemične srčnožilne dogodke manj bolnikov ($n = 148$) kot v skupini, ki je prejela placebo ($n = 187$) (razmerje ogroženosti 0,78; 95-odstotni IZ 0,63 do 0,97; $p = 0,02$), večinoma zaradi manjšega števila bolnikov, ki so prestali kirurško premostitev koronarne arterije.

Rak se je pogosteje pojavil v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin (105 proti 70, $p = 0,01$). Klinični pomen tega opažanja je negotov, saj v obsežnejšem kliničnem preskušanju SHARP ni bilo razlike v številu vseh bolnikov, pri katerih se je pojavil kateri koli rak (438 v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, v primerjavi s 439 bolniki v placebo skupini). V kliničnem preskušanju IMPROVE-IT ni bilo pomembne razlike v številu vseh bolnikov, pri katerih se je pojavila katera koli nova malignost (853 v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, v primerjavi z 863 bolniki v skupini, ki je prejela simvastatin), zato s kliničnim preskušanjem SHARP ali IMPROVE-IT ne moremo potrditi ugotovitev iz kliničnega preskušanja SEAS.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po zaužitju se ezetimib hitro absorbira in večinoma konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukoronid (ezetimib-glukoronid). Ezetimib-glukoronid doseže povprečno maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}) v 1 do 2 urah, ezetimib pa v 4 do 12 urah. Absolutne biološke uporabnosti ni mogoče določiti, saj je spojina praktično netopna v vodnih raztopinah, ki bi bile primerne za injiciranje.

Sočasno zaužitje hrane (mastnih ali nemastnih obrokov) ni vplivalo na peroralno biološko uporabnost ezetimiba, prejetega v obliki 10 mg tablet zdravila Ezetrol. Zdravilo Ezetrol se lahko zaužije skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

99,7 % ezetimiba in 88 do 92 % ezetimib-glukoronida je vezano na humane plazemske proteine.

Biotransformacija

Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesu in jetih z glukoronidno konjugacijo (reakcija II. reda) in se nato izloča z žolčem. Pri vseh preučevanih vrstah so opazili tudi minimalno oksidativno presnovo (reakcija I. reda). Glavna presnovka učinkovine sta ezetimib, ki predstavlja približno 10 do 20 % celotne učinkovine v plazmi, in ezetimib-glukoronid, ki predstavlja približno 80 do 90 % učinkovine v plazmi. Ezetimib in ezetimib-glukoronid se počasi odstranjujeta iz plazme; dokazali so, da ima pri njuni presnovi pomembno vlogo enterohepatično kroženje. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukoronida je približno 22 ur.

Izločanje

Po zaužitju ¹⁴C-ezetimiba (20 mg) je pri ljudeh vrednost celokupnega ezetimiba znašala približno 93 % celotne radioaktivnosti v plazmi. V naslednjih 10 dneh so nato v blatu izmerili približno 78 %, v urinu pa 11 % zaužite radioaktivnosti. Po 48 urah se je raven radioaktivnosti v plazmi znižala pod mejo določljivosti.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Farmakokinetika ezetimiba je pri otrocih ≥ 6 let podobna kot pri odraslih. Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo < 6 let ni na voljo. Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih zajemajo bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo ali sitosterolemijo.

Starostniki

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri starostnikih (≥ 65 let) približno 2-krat višje kot pri mlajših bolnikih (18 do 45 let). Znižanje LDL-holesterola in varnost pri zdravljenju z zdravilom Ezetrol sta med starostniki in mlajšimi bolniki primerljivi. Pri starostnikih zato odmerkov ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Po enkratnem 10-mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih z blago okvaro jeter (lestvica po Child-Pugh-u 5 ali 6) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,7-krat v primerjavi z zdravimi osebami. V 14-dnevni študiji z večkratnimi odmerki (10 mg na dan) pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (lestvica po Child-Pugh-u 7 do 9) je bila povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib 1. in 14. dan približno 4-krat večja kot pri zdravih osebah. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerkov ni potrebno prilagajati. Učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (lestvica po Child-Pugh-u > 9) niso znani, zato se uporabe zdravila Ezetrol pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Po enkratnem 10-mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic ($n = 8$; povprečni očistek kreatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m²) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,5-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci ($n = 9$). Ta rezultat ne velja za klinično pomembnega. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerkov ni treba prilagajati.

Določen bolnik v tej študiji (po presaditvi ledvice in zdravljen s številnimi zdravili, vključno s ciklosporinom) je bil 12-krat bolj izpostavljen celokupnemu ezetimibu.

Spol

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri ženskah rahlo višje (približno za 20 %) kot pri moških. Znižanje LDL-holesterola in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med ženskami in moškimi primerljiva. Odmerkov zato na podlagi spola ni potrebno prilagajati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah kronične toksičnosti ezetimiba na živalih niso ugotovili tarčnih organov za toksične učinke. Pri psih, ki so štiri tedne prejeli ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dan), se je koncentracija holesterola v žolču iz žolčnika povečala za 2,5- do 3,5-krat. Kljub temu pa v enoletni študiji na psih, ki so prejeli odmerke do 300 mg/kg/dan, niso ugotovili povečane pojavnosti žolčnih kamnov ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan. Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo zdravila Ezetrol ne moremo izključiti.

V študijah sočasnega zdravljenja z ezetimibom in s statini so bili opaženi toksični učinki večinoma tisti, ki so značilni za statine. Nekateri toksični učinki so bili bolj izraziti kot pri samostojnem zdravljenju s statini. To naj bi bila posledica farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasnem zdravljenju. V kliničnih študijah ni prišlo do nobenih tovrstnih interakcij. Pri podganah so se miopatijske pojave šele pri izpostavljenosti odmerkom, ki so bili nekajkrat višji od terapevtskih

odmerkov pri ljudeh (približno 20-kratna vrednost AUC za statine in 500 do 2.000-kratna vrednost AUC za aktivne presnovke).

V številnih preizkušanjih *in vivo* ter *in vitro*, bodisi pri samostojnem zdravljenju ali pri sočasni uporabi s statini, ezetimib ni pokazal genotoksičnega potenciala. Dolgoročni testi karcinogenosti so bili pri ezetimibu negativni.

Ezetimib ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ni imel teratogenega vpliva na podgane ali kunce in ni vplival na njihov prenatalni ali postnatalni razvoj. Ezetimib je prehajal skozi placento pri brejih samicah podgan in kuncev, ki so prejemale večkratne odmerke 1.000 mg/kg/dan. Sočasna uporaba ezetimiba in statinov pri podganah ni imela teratogenih učinkov. Pri brejih samicah kuncev so opazili manjše število skeletnih deformacij (zraščena prsna in repna vretenca, zmanjšano število repnih vretenc). Sočasna uporaba ezetimiba in lovastatina je imela smrtonosni učinek na plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
povidon (K29-32)
natrijev lavrilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenke: Plastenke shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Odlepni omot za enkratni odmerek, izdelan iz prozornega poliklorotrifloroetilena/PVC-ja in aluminija, ki je prevlečen z vinilom ter na zunanji strani obdan s papirjem in poliestrom, v škatlah po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ali 300 tablet.

Pretisni omot, izdelan iz prozornega poliklorotrifloroetilena/PVC-ja in aluminija, ki je prevlečen z vinilom, v škatlah po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 ali 300 tablet.

Pretisni omot za enkratni odmerek, izdelan iz prozornega poliklorotrifloroetilena/PVC-ja in aluminija, v škatlah po 50, 100 ali 300 tablet.

HDPE plastenke s polipropilenskim zamaškom po 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/03/00598/001 - 026

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.07.2003
Datum zadnjega podaljšanja: 12.08.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 9. 2021